

# Budowa i funkcjonowanie układu odpornościowego u ptaków

EWA RUMIŃSKA, ANDRZEJ KONCICKI, TOMASZ STENZEL

Zespół Chorób Ptaków Katedry Chorób Zakaźnych i Inwazyjnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM,  
ul. Oczipowskiego 13, 10-957 Olsztyn

Rumińska E., Koncicki A., Stenzel T.

## Structure and function of the avian immune system in birds

### Summary

Birds are interesting and relatively easy model to research due to their embryonic development taking place outside the organism of the parent. The many similarities in the structure and function of the immunological system of birds and mammals are conducive to forming research analogies and using these diverse models to investigate immunological functions. During embryogenesis there is a three-phase-process of maturation and differentiation of B lymphocytes in the bursa Fabricius – a unique organ of birds. After hatching, bursal follicles consist of B lymphocytes (85-95%) and approx. 4% T lymphocytes. B lymphocytes are able to generate a wide scale of antibodies of three classes: IgM, IgY and IgA. The thymus gland determines the micro-environment for differentiating T lymphocytes which colonize the germ of this organ in waves in the form of precursor cells from the marrow during embryonic development. These cells may become transformed both into lymphocytes  $\alpha\beta$ T, or  $\gamma\delta$ T. The migration of diverse T cells from the thymus gland to the circuit lasts several weeks after hatching. Depending on the type of receptor, TCR is distinguished in birds by TCR1 cells ( $\gamma\delta$ ), TCR2 cells and TCR3 cells ( $\alpha\beta$ ). The main effector cells in both chickens and mammals are lymphocytes  $CD3^+\alpha\beta$  TCR<sup>+</sup> T cells. Three classes of membranous antigens MHC qualified as B-F, B-L and B-G act to distinguish foreign antigens from those belonging to the recipient. Macrophages are the first line of defense against infections (the preparation of the antigen and the presentation of its fragments to lymphocytes T in the context of I and II class MHC proteins). Heterophiles have the primary defense function against bacteria in the respiratory system of birds and migrate there in the moment of infection. Hormones play a large part in regulating the development and function of the immune system in birds. Cells of the immunological system in birds possess receptors for many hormones on their surface.

**Keywords:** birds, immune system

Układ odpornościowy to niedościgniony arsenał broni, jakim dysponuje organizm w walce z niekorzystnymi dla niego czynnikami zarówno zewnątrz-, jak i wewnątrzpochodnymi. W obecnym stanie środowiska utrzymanie homeostazy organizmu staje się coraz trudniejsze za sprawą pogłębiającego się zanieczyszczenia atmosfery oraz najbliższego otoczenia zwierząt i ludzi ogromną różnorodnością szkodliwych czynników. W istotny sposób wpływają one na stan układu immunologicznego, co we współczesnym społeczeństwie wyraźnie uwidacznia się alarmującym nasileniem występowania tzw. chorób cywilizacyjnych. *Horror autotoxicus* – pojęcie wprowadzone ponad wiek temu przez Paula Ehrlicha, niegdyś traktowane jako fantastyka, dziś stało się rzeczywistością odczuwaną przez ciągle wzrastającą liczbę pacjentów z chorobami alergicznymi. W hodowli wielkotowarowej drobiu istotny wpływ na stan funkcjonalny układu immunologicznego wywierają czynniki tła zakaźnego, choć nie bez znaczenia są również warunki środowiska naturalnego czy stres (31).

Opracowanie dotyczy głównie zagadnień odporności u ptaków, chociaż przedstawienie tego obszaru wiedzy nie byłoby możliwe bez odwoływania się do danych porównawczych dotyczących ssaków. Ptaki, z racji rozwoju embrionalnego przebiegającego poza organizmem rodzica, są ciekawym i relatywnie łatwym modelem do badań. Wiele podobieństw w budowie i funkcjonowaniu układu immunologicznego u ptaków i ssaków pozwala śledzić analogie, i wykorzystywać te zróżnicowane modele badawcze do pracy nad poznaniem funkcji odpornościowych (6).

Układ immunologiczny, jeden z trzech głównych układów koordynujących organizm, wraz z układem nerwowym i dokrewnym odpowiadają za utrzymanie homeostazy i reagowanie na bodźce zewnętrzne i wewnętrzne. Ich praca jest powiązana szeregiem skomplikowanych i nie poznanych jeszcze do końca zależności (11-13, 23). Układ limfatyczny (chłonny), ptaków powiązany ściśle z układem krwionośnym i stanowiący anatomiczne połączenie narządów układu immunologicznego, zbudowany jest podobnie jak

u ssaków. Serca limfatyczne występują w większości jedynie w stadium embrionalnym (wyjątki: bociany, blaszkodziobe, mewy, strusie, kazuary, wróblowate, których postaci dorosłe posiadają kaudalne serca limfatyczne). U niektórych gatunków ptaków w naczyniach chłonnych występują zastawki, a u blaszkodziobych obserwuje się pierwotne węzły limfatyczne nie posiadające jednak torebki łącznotkankowej i wyraźnej wnęki, jakie występują w węzłach chłonnych ssaków (34). Głównymi (centralnymi) narządami limfatycznymi u ptaków są torba (bursa) Fabrycjusza i grasicca, zaś do drugorzędowych (obwodowych) należą: śledziona, szpik kostny, gruczoł Hardera i grudki chłonne związane z poszczególnymi narządami, opisywane jako tkanka limfatyczna jelit (gut-associated lymphoid tissue – GALT), tkanka limfatyczna głowy (head-associated lymphoid tissue – HALT), tkanka limfatyczna spojówki (conjunctiva-associated lymphoid tissue – CALT), tkanka limfatyczna oskrzeli (bronchus-associated lymphoid tissue – BALT) (4, 12, 24, 35, 36).

Torba Fabrycjusza jest unikalnym narządem ptaków, w którym następuje dojrzewanie i różnicowanie limfocytów B (bursozależnych) – trójfazowy proces rozpoczynający się od kolonizacji zawiązka bursy przez komórki prekursorowe (od 7.-8. do 16. dnia embriogenezy). Komórki te dzielą się i różnicują (komórki produkujące IgM stwierdza się już w 10. dobie, IgG w 14. dobie, a IgA w 16. dobie inkubacji). W drugiej fazie następuje ustalenie ich specyficzności. Trzecia – postbursalna faza przebiega już na obwodzie (24, 28). Po wylęgu w grudkach chłonnych błony śluzowej torby Fabrycjusza stwierdza się 85-95% limfocytów B, niespełna 4% limfocytów T i pozostałą część nielimfatycznych komórek (16). Pomimo ekstremalnie małej ilości genów Ig w komórkach B u ptaków w porównaniu ze ssakami, są one zdolne do produkowania szerokiej gamy przeciwciał (14, 21). Różnicowanie na drodze konwersji genowej może przebiegać w limfocytach B kilkakrotnie w ciągu ich życia i nie jest do tego niezbędne przebywanie w torbie Fabrycjusza. W odpowiedzi humoralnej u ptaków powstają trzy podstawowe klasy przeciwciał: IgM, IgY (odpowiednik IgG u ssaków, lecz o dłuższych molekułach – ontogenetycznie przodek IgG i IgE) oraz IgA (21, 22). Nie stwierdzono zaś odpowiednika IgE i IgD występujących u ssaków (21, 22, 35, 36).

Grasica ptaków jest parzystym narządem złożonym z około 14 płatów (po 7 z każdej strony szyi w okolicach żyły jarzmowej), który osiąga maksymalne rozmiary około 4. miesiąca życia, a wraz z osiągnięciem dojrzałości płciowej ulega zanikowi (35). Stanowi ona mikrośrodowisko dla różnicowania się limfocytów T (grasiczozależnych) (31, 41). Histologicznie i funkcjonalnie wyróżnia się w grasicy dwie części – hemopoetyczną i epitelialną. W toku rozwoju embrionalnego komórki prekursorowe ze szpiku kostnego (część hemopoetyczna) kolonizują falami zawiązek grasicy

(część epitelialną). Pierwszy ich napływ rozpoczyna się około 7., drugi 12., a ostatni 18. dnia rozwoju zarodkowego. Każdy trwa średnio 2 dni, a komórki ze wszystkich etapów mogą się przekształcać w limfocyty  $\alpha\beta$ T, jak i  $\gamma\delta$ T. Organizacja części korowej i rdzennej grasicy następuje w 13. dniu embriogenezy. Migracja zróżnicowanych komórek T z grasicy na obwód nie podlega już takim czasowym zależnościom jak jej kolonizacja przez komórki prekursorowe i trwa do kilku tygodni po wylęgu. Ontogenetycznie wyróżnia się u ptaków trzy podtypy komórek T, w zależności od rodzaju receptora TCR (T cell receptor). Są to komórki TCR1 ( $\gamma\delta$ ), TCR2 i TCR3 ( $\alpha\beta$ ) (6). Najliczniejszą grupą krążących limfocytów u kurcząt są komórki  $\gamma\delta$  TCR<sup>+</sup>T identyfikowane dzięki ekspresji TCR1, zaś populacje komórek  $\alpha\beta$  TCR<sup>+</sup>T wykazujące ekspresję V $\beta$ 1 (TCR2) lub V $\beta$ 2 (TCR3) różnią się też występowaniem na powierzchni koreceptorów CD4 i CD8, a co za tym idzie – funkcją, a także rozmieszczeniem w organizmie. Tak jak u ssaków, główne komórki efektorowe u kurcząt stanowią limfocyty CD3<sup>+</sup> $\alpha\beta$  TCR<sup>+</sup>T (5).

Podstawową właściwością komórek układu odpornościowego jest rozpoznawanie antygenów i odróżnianie obcych od własnych, a przez to też ochrona organizmu przed samozniszczeniem. W zjawisku tym uczestniczą błonowe antygeny głównego układu zgodności tkankowej (major histocompatibility complex – MHC). U kurcząt układ ten opisywany początkowo jako system grup krwi składa się u ptaków z trzech klas błonowych antygenów: dwie z nich są homologiczne do klasy I i II występujących u ssaków i określane są odpowiednio B-F i B-L, trzecia opisywana jest jako B-G (9, 18, 29). Region MHC ptaków jest bardzo zwarty, około 20-krotnie mniejszy w porównaniu ze ssakami (7).

Proces nabywania autotolerancji przez limfocyty T odbywa się głównie w grasicy, a następuje na drodze negatywnej i pozytywnej selekcji dojrzewających tu komórek (10, 33). Selekcja negatywna polega na eliminacji lub apoptozie limfocytów T wykazujących ekspresję TCR o zbyt wysokim powinowactwie do kompleksu MHC z własnymi białkami. Natomiast selekcja pozytywna polega na wypuszczaniu na obwód komórek z receptorami, które wykazują umiarkowane powinowactwo do kompleksu MHC z własnymi peptydami. Nie jest to jednak proces przebiegający bez omyłek. Komórki, które krążą w organizmie w poszukiwaniu takich „błędów selekcji” – komórek autoagresywnych, pozostają obecnie w centrum zainteresowania immunologów. Są to limfocyty T regulatorowe (Treg), które stanowią subpopulację limfocytów T CD4<sup>+</sup> utrzymującą harmonię pomiędzy układem immunologicznym i gospodarzem, a także modyfikującą reakcje układu odpornościowego na patogeny, komórki nowotworowe, przeszczepy oraz ciążę u ssaków (1, 3). Z wykorzystaniem tych komórek wiązane są w medycynie ludzkiej ogromne nadzieje, sterowa-

nie ich pracą dałoby bowiem niewyobrażalne możliwości terapeutyczne. Opisano wiele receptorów występujących na powierzchni Treg, aczkolwiek mechanizmy powstrzymywania przez nie autoagresji są nadal przedmiotem intensywnych badań (10, 38, 39, 41). Przyjmuje się jedynie, że ich aktywacja następuje w wyniku zakłócenia sygnalizacji pomiędzy limfocytami T a komórkami prezentującymi antygen (APC) (10). Istnieją trzy główne teorie tłumaczące mechanizm działania Treg. Pierwsza przyjmuje, że Treg łączy się z APC i blokuje tym sposobem przyłączanie innych komórek T, druga zakłada pobudzanie APC przez Treg do produkcji cytokin hamujących lub blokowanie produkcji aktywujących, trzecia mówi o bezpośrednim działaniu hamującym Treg na inną komórkę T za pomocą różnych sygnałów na platformie stabilizującej kontakt, jaką stanowić by miała APC (10). Wydaje się, że jedyną do tej pory stwierdzoną różnicą w składzie cząsteczkowym pomiędzy Treg a innymi limfocytami jest nadzwyczaj duża ilość czynnika transkrypcyjnego – wewnątrzkomórkowej proteiny FoxP3, stwierdzona w limfocytach regulatorowych. FoxP3 jest przedstawicielem rodziny czynników transkrypcyjnych o masie cząsteczkowej 48 kDa, stwierdzanym głównie w jądrach CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> limfocytów T regulatorowych, ale również w aktywowanych ludzkich limfocytach efektorowych. W organizmie człowieka praktycznie każdy z 10<sup>12</sup> limfocytów T ma na swojej powierzchni inny receptor TCR. Tak wielka ich różnorodność wynika z faktu, że ostateczny zapis struktury receptory te otrzymują w trakcie dojrzewania limfocytów w wyniku przypadkowej rearanżacji około 200 odpowiadających temu segmentów DNA. Większość limfocytów Treg posiada inne receptory niż limfocyty nieregulatorowe, co podkreśla ich funkcjonalną odrębność, a ich równomierny rozkład pozwala tej stosunkowo małej populacji komórek kontrolować dużą pulę innych komórek limfoidalnych. Wydaje się również, że komórki Treg nie są, wbrew przyjętym obecnie poglądom, typowo wyposażone w receptory TCR rozpoznające antygeny własne (39). Do inicjacji odpowiedzi immunologicznej komórek T niezbędne są komórki prezentujące antygen. Nie tylko prezentują one białka antygenowe w swoim kompleksie MHC, ale również dostarczają sygnałów drugorzędowych (kostymulujących) niezależnych od TCR i niezbędnych do rozpoznania antygeny przez limfocyty T oraz do ich aktywacji. Jednym z mediatorów tych sygnałów jest specyficzna glikoproteina powierzchniowa CD28 występująca na limfocytach obwodowych, dojrzałych tymocytach CD3<sup>+</sup> i komórkach plazmatycznych. U kurcząt występuje ona na powierzchni limfocytów  $\alpha\beta$ T, zaś nie stwierdza się jej na dojrzałych limfocytach  $\gamma\delta$ T, a jest ona związana ze stabilizacją i indukowaniem produkcji cytokin. CD28 wiąże się z proteinami CD80 i CD86 występującymi na APC, co wywołuje sygnał kostymulujący wymagany do aktywacji limfocytów T. Funkcję analogiczną do CD28 spełnia cząsteczka

CTLA-4 występująca również na limfocytach T, ale w odróżnieniu od CD28, pojawiająca się na nich dopiero w następstwie aktywacji. W regulowaniu interakcji pomiędzy limfocytami T a APC oraz aktywacji komórek T bierze też udział proteina błonowa CD5 występująca na wszystkich dojrzałych limfocytach T, większości tymocytów i części dojrzałych limfocytów B. Lista cząstek powierzchniowych przekazujących sygnały oraz cząsteczek adhezyjnych biorących udział w kooperacji limfocytów i APC jest długa, a każda z tych molekuł daje potencjalne możliwości regulowania odpowiedzi immunologicznej (1).

Pierwszą linię obrony przed zakażeniem stanowią makrofagi. Należą one do mononuklearnego systemu fagocytnego (MPS), który obejmuje komórki prekursorowe w szpiku kostnym – monoblasty, monocyty krwi i makrofagi. Podstawowe funkcje makrofagów to: fagocytoza, zabijanie bakterii i komórek zmienionych nowotworowo, sekrecja prostaglandyn i cytokin, regulacja aktywności limfocytów i innych makrofagów, zaś w szpiku kostnym wpływ na rozwój i aktywację komórek macierzystych (8, 15, 17). Makrofagi odgrywają kluczową rolę w przygotowaniu antygeny i prezentacji jego fragmentów limfocytom T w kontekście białek I i II klasy MHC. Wydajność tej interakcji zależy od zdolności fragmentów antygeny do łączenia się z białkami klasy I i II MHC i zwiększania ekspresji tych molekuł na powierzchni komórki. Jakikolwiek substancje interferujące z tym procesem mogą osłabiać odpowiedź immunologiczną. W obrębie układu oddechowego u ptaków, ważnej bramy wejścia dla wielu antygenów, w porównaniu ze ssakami rezyduje co najmniej kilkakrotnie mniej makrofagów, pomimo dużo większego u ptaków stosunku między powierzchnią nabłonka oddechowego a objętością płuc (przykładowo 10 razy większego niż u ludzi) (15, 40). W związku z tak małą ilością komórek MPS najważniejszym mechanizmem obrony przeciw bakteriom są migrujące tu w momencie zakażenia heterofile (30). Te wielojądrowe komórki będące odpowiednikami neutrofilów u ssaków mogą kontrolować liczbę bakterii, ale nie są w stanie całkowicie ich wyeliminować. Ich aktywność funkcjonalna obejmuje chemotaksję, adhezję, fagocytozę i zabijanie bakterii, a poziom tej aktywności jest uzależniony m.in. od wieku ptaków (np. u indyków wzrasta znacznie 14-21 dni po wylęgu) (2, 19, 20).

Wspomniane wcześniej zależności pomiędzy układem immunologicznym a dokrewnym uwidaczniają się w roli, jaką odgrywają hormony w regulowaniu rozwoju i funkcji odpornościowych. Komórki układu immunologicznego posiadają na powierzchni receptory dla hormonów, takich jak: glikokortykoidy, hormony płciowe, ACTH, opioidy, TSH, GH, PRL, somatostatyna, TRH. Same są również zdolne do produkcji wielu hormonów. Przykładowo w grasicy produkowane są: tymulina, ATH, tymopoetyna, tymozyna  $\alpha$ 1, wazopresyna, oksytocyna, somatostatyna,

limfocyty wytwarzają m.in. TSH – tyreotropinę, GH – hormon wzrostu, PRL – prolaktynę, makrofagi prostaglandyny, komórki torby Fabrycjusza bursynę (23). Wysoki poziom testosteronu we krwi samców ptaków w okresie godowym znacznie upośledza odporność, w szczególności komórkową, choć niektórzy autorzy podają, iż to nie on jest w pełni odpowiedzialny za sezonowe zmiany funkcjonowania układu odpornościowego (13). Zmiany te powodowane w głównej mierze wahaniem długości dnia świetlnego i natężeniem światła regulowane są przez cały szereg hormonów, a ich specyfika uzależniona jest od gatunku (27). U ptaków, które wykorzystują uzyskane z pokarmu karotenoidy do zmian godowych w upierzeniu (kumulując je, dla zwiększenia atrakcyjności seksualnej, w różnych wytworach skóry, jak: pióra, pochwa rógowa dzioba, łuski skóry skoku) osłabienie odporności w naturalny sposób rekompensowane jest działaniem immunostymulującym karotenoidów, których poziom w surowicy u samców w tym okresie znacznie przewyższa tenże stwierdzany u samic (25, 26). Hormony tarczycy regulują szereg funkcji immunologicznych, między innymi proliferację limfocytów. W populacjach ptaków dzikich narażonych na działanie zanieczyszczających środowisko substancji chemicznych, takich jak polichlorowane dibenzo-dioksyny, dibenzo-furany czy bifenyle stwierdzono zmiany w obrębie tarczycy powodujące wtórną immunosupresję (32, 37).

Opracowanie nie wyczerpuje złożonego i ciągle znajdującego się w centrum zainteresowania immunologów obszaru wiedzy. Jednak poznawanie budowy, a zwłaszcza funkcjonowania układu immunologicznego u ptaków jest istotne w kontekście podejmowanych coraz częściej prób jego immunostymulacji, mającej na celu rekompensowanie negatywnego oddziaływania na funkcje układu odpornościowego wielu czynników występujących w środowisku wielkotowarowego chowu drobiu.

## Piśmiennictwo

1. *Akiko T., Piccirillo C. A.*: Development and function of naturally occurring CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *J. Leuk. Biol.* 2006, 80, 458-470.
2. *Andreassen C. B., Latimer K. S., Steffans W. L.*: Evaluation of chicken heterophil adherence. *Avian Dis.* 1990, 34, 639-642.
3. *Arstila T. P., Vainio O., Lassila O.*: Central role of CD4<sup>+</sup> T cells in avian immune response. *Poult. Sci.* 1994, 73, 1019-1026.
4. *Bar-Shira E., Friedman A.*: Ontogeny of gut associated immune competence in the chick. *Israel J. Vet. Med.* 2005, 60, 42-50.
5. *Bridle B. W., Julian R., Shewen P. A., Vaillancourt J.-P., Kaushik A. K.*: T lymphocyte populations diverge in commercially raised chickens. *Can. J. Vet. Res.* 2006, 70, 183-190.
6. *Chen C. H., Göbel T. W. F., Kubota T., Coope N.*: T cell development in the chicken. *Poult. Sci.* 1994, 73, 1012-1018.
7. *Davison T. F.*: The immunologist's debt to the chicken. *Br. Poult. Sci.* 2003, 44, 6-21.
8. *Dieter R. R., Golemboski K. A.*: Avian macrophage metabolism. *Poult. Sci.* 1998, 77, 990-997.
9. *Ewald S. J., Livant E. J.*: Distinctive polymorphism of chicken B-FI (major histocompatibility complex class I) molecules. *Poult. Sci.* 2004, 83, 600-605.
10. *Frey O., Bräuer R.*: Regulatory T cells: magic bullets for immunotherapy? *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2006, 54, 33-43.
11. *Gehad A. E., Lillehoj H. S., Hendricks G. L., Mashaly M. M.*: Initiation of humoral immunity. I. The role of cytokines and hormones in the initiation of humoral immunity using T-independent and T-dependent antigen. *Dev. Comp. Immunol.* 2002, 26, 751-759.
12. *Glick B., Olah I.*: Bursal secretory dendritic-like cell: a microenvironment tissue. *Poult. Sci.* 1993, 72, 1262-1266.
13. *Greenman Ch. G., Martin II. L. B., Hau M.*: Reproductive state, but not testosterone, reduces immune function in male house sparrows (*Passer domesticus*). *Physiol. Biochem. Zool.* 2005, 78, 60-68.
14. *Grindstaff J. L., Hasselquist D., Nilsson J. K., Sandell M., Smith H. G., Stjernman M.*: Transgenerational priming of immunity: maternal exposure to a bacterial antigen enhances offspring humoral immunity. *Proc. Biol. Sci.* 2006, 273, 2551-2557.
15. *Harmon B. G., Glisson J. R., Nunnally J. C.*: Turkey macrophage and heterophile bactericidal activity against *Pasteurella multocida*. *Avian Dis.* 1992, 36, 386-391.
16. *Kim I.-J., Sou S. K., Kim H., Yeh H.-Y., Sharman J. M.*: Characteristix of bursal T lymphocytes induced by Infection Bursal Disease Virus. *J. Virol.* 2000, 74, 8884-8892.
17. *Kaiser M. G., Cheeseman J. H., Kaiser P., Lamont S. J.*: Cytokine expression in chicken peripheral blood mononuclear cells after in vitro exposure to *Salmonella enterica* serovar enteritidis. *Poult. Sci.* 2006, 85, 1907-1911.
18. *Kaufman J., Salomonsen J.*: The „Minimal essential MHC” revisited: both peptide-binding and cell surface expression level of MHC molecules are polymorphisms selected by pathogen in chickens. *Hereditas* 1997, 127, 67-73.
19. *Kogut M. H., Lowry V. K., Moyes R. B., Bowden L. L., Bowden R., Genovese K., Deloach J. R.*: Lymphokine-augmented activation of avian heterophils. *Poult. Sci.* 1998, 77, 964-971.
20. *Kogut M. H., Swaggerty C., He H., Peyzner I., Kaiser P.*: Toll-like receptor agonists stimulate differential functional activation and cytokine and chemokine gene expression in heterophils isolated from chickens with differential innate responses. *Microbes Infect.* 2006, 8, 1866-1874.
21. *Lundqvist M. L., Middleton D. L., Radford C., Warr G. W., Magor K. E.*: Immunoglobulins of the non-galliform birds: antibody expression and repertoire in the duck. *Dev. Comp. Immunol.* 2006, 30, 93-100.
22. *Magor K. E., Warr G. W., Bando Y., Middleton D. L., Higgins D. A.*: Secretory immune system of the duck (*Anas platyrhynchos*). Identification and expression of the genes encoding IgA and IgM heavy chains. *Eur. J. Immunol.* 1998, 28, 1063-1068.
23. *Marsh J. A., Scanes C. G.*: Neuroendocrine-immune interactions. *Poult. Sci.* 1994, 73, 1049-1061.
24. *Masteller E. L.*: B cell development in the chicken. *Poult. Sci.* 1994, 72, 1289-1293.
25. *Mc Graw K. J., Ardia D. R.*: Sex differences in carotenoid status and immune performance in zebra finches. *Evolution. Ecol. Res.* 2005, 7, 251-262.
26. *Mc Graw K. J., Crino O. L.*: Effect of dietary carotenoid supplementation on food intake and immune function in a songbird with no carotenoid coloration. *Ethology* 2006, 112, 1209.
27. *Millet S., Bennett J., Lee K. A., Hau M., Klasing K. C.*: Quantifying and comparing constitutive immunity across avian species. *Dev. Comp. Immunol.* 2007, 31, 188-201.
28. *Paramithiotis E., Ratcliffe M. J. H.*: Survivors of bursal B cells production and emigration. *Poult. Sci.* 1994, 73, 991-997.
29. *Plachy J., Pink J. R., Hala K.*: Biology of the chicken MHC (B complex). *Crit. Rev. Immunol.* 1992, 12, 47-79.
30. *Qureshi M. A.*: Role of macrophages in avian health and disease. *Poult. Sci.* 1998, 77, 978-982.
31. *Qureshi M. A., Hussain I., Heggen C. L.*: Understanding immunology in diseases development and control. *Poult. Sci.* 1998, 77, 1126-1129.
32. *Saita E., Hayama S., Kajigaya H., Yoneda K., Watanabe G., Taza K.*: Histologic changes in thyroid glands from great cormorant (*Phalacrocorax carbo*) in Tokyo Bay, Japan: possible association with environmental contaminants. *J. Wild. Dis.* 2004, 40, 763-768.
33. *Salaün J., Corbel C., Le Douarin N. M.*: Regulatory T-cells in the establishment and maintenance of self tolerance: role of the thymic epithelium. *Int. J. Dev. Biol.* 2005, 49, 137-142.
34. *Sembrat K.*: Histologia porównawcza zwierząt. T. II. PWN, Warszawa 1981.
35. *Seto F.*: Early development of the avian immune system. *Poult. Sci.* 1981, 60, 1981-1995.
36. *Sharma J. M.*: The structure and function of avian immune system. *Acta Vet. Hungar.* 1997, 45, 229-238.
37. *Smith J. E., Fernie K. J., Bortolotti G. R., Marchant T. A.*: Thyroid hormone suppression and cell-mediated immunomodulation in American kestrels (*Falco sparverius*) exposed to PCBs. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2002, 43, 338-344.
38. *Thornton A. M., Donovan E. E., Piccirillo C. A., Shevach E. M.*: Cutting edge: IL-2 is critically required for the in vitro activation of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cell suppressor function. *J. Immunol.* 2004, 172, 6519-6523.
39. *Thornton A. M., Shevach E. M.*: Suppressor effector function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> immunoregulatory T cells is antigen nonspecific. *J. Immunol.* 2000, 164, 183-190.
40. *Toth T. E., Veit H., Gross W. B., Siegel P. B.*: Cellular defense of the avian respiratory system: protection against *Escherichia coli* airsacculitis by *Pasteurella multocida*-activate respiratory phagocytes. *Avian Dis.* 1988, 32, 681-687.
41. *Wei S., Kryczek I., Zou W.*: Regulatory T-cell compartmentalization and trafficking. *Blood* 2006, 108, 426-431.

Adres autora: prof. dr hab. Andrzej Koncicki, ul. Baczyńskiego 1, 10-371 Olsztyn-Kieźliny; e-mail: koncicki@uwm.edu.pl